

Title	腎原発と考えられた神経内分泌腫瘍の1例
Author(s)	梅本, 達哉; 野本, 剛史; 黒田, 悟史; 小川, 貴博; 長尾, 賢太郎; 清水, 勇樹; 中島, 信幸; 金, 伯士; 新田, 正広; 花井, 一也; 星, 昭夫; 寺地, 敏郎
Citation	泌尿器科紀要 = Acta urologica Japonica (2016), 62(9): 459-463
Issue Date	2016-09-30
URL	https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_62_9_459
Right	許諾条件により本文は2017/10/01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

腎原発と考えられた神経内分泌腫瘍の1例

梅本 達哉, 野本 剛史, 黒田 悟史, 小川 貴博
 長尾賢太郎, 清水 勇樹, 中島 信幸, 金 伯士
 新田 正広, 花井 一也, 星 昭夫, 寺地 敏郎
 東海大学医学部外科学系泌尿器科学

NEUROENDOCRINE TUMOR POSSIBLY ORIGINATING
FROM THE KIDNEY: A CASE REPORT

Tatsuya UMEMOTO, Takeshi NOMOTO, Satoshi KURODA, Takahiro OGAWA,
 Kentaro NAGAO, Yuki SHIMIZU, Nobuyuki NAKAJIMA, Hakushi KIM,
 Masahiro NITTA, Kazuya HANAI, Akio HOSHI and Toshiro TERACHI
The Department of Urology, Tokai University School of Medicine

A 40-year-old woman was referred to our hospital with right lower back pain as the chief complaint. Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed a partially-solid tumor within a cyst measuring approximately 6 cm in diameter in the right renal hilum. The solid part was enhanced in the early phase and contrast medium was washed out earlier in the solid part than in the parenchyma in the equilibrium phase. Plain CT revealed partial cyst wall calcification. A soft tissue shadow approximately 10 mm in diameter in the dorsal inferior vena cava at the upper pole of the kidney and a solid tumor adjacent to the iliopsoas muscle and the kidney were detected. We performed radical nephrectomy and lymph node dissection with transperitoneal approach. The histopathological diagnosis was neuroendocrine tumor. Her clinical course has since been observed on an outpatient basis, for nearly 10 months to date, without any recurrence.

(Hinyokika Kiyo 62 : 459-463, 2016 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_62_9_459)

Key words : Neuroendocrine tumor, Renal carcinoma

緒 言

現在, 神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor) とは従来カルチノイド腫瘍といわれてきたものと, 全身の臓器に発生する各種神経内分泌腫瘍を総称したものである。消化管や呼吸器を原発とすることが多く, 泌尿生殖系を原発とする腫瘍は1%以下の発生頻度と報告されている。今回われわれは腎原発と考えられた神経内分泌腫瘍の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 40歳, 女性

主 訴 : 右腰部痛

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 右腰部痛にて近医を受診し超音波検査にて右腎に嚢胞性腫瘍を指摘され, 精査加療目的に2014年2月19日に当科紹介受診となった。

現 症 : 胸腹部理学所見に明らかな異常なく, 血液生化学検査, 内分泌活性も異常を認めなかった。尿所見も明らかな異常はなく尿細胞診も陰性であった。

画像検査所見 : 造影 CT では右腎門部に径約 6 cm

の一部充実性部分を含む嚢胞性腫瘍を認めた (Fig. 1a, b)。充実性部分は早期相で濃染され, 平衡相では実質よりも早期に wash out された。単純 CT では嚢胞壁の一部に石灰化が認められた。

また腎上極レベルの下大静脈背側に径約 10 mm の軟部陰影を認めた (Fig. 2a, b)。さらに腸腰筋, 腎に接して径約 25 mm の充実性の腫瘍を認めた (Fig. 3a, b)。

MRI では, 嚢胞性病変が腎から発生したものか後腹膜原発のものかの判断は困難であった (Fig. 4a, b)。

I123 MIBG シンチグラムは陰性で, 褐色細胞腫や paraganglioma (傍神経節種) は否定的であった。

また, 骨シンチグラムでは明らかな骨転移は認めなかった。

入院後経過 : 以上より嚢胞状腎癌ならびにそのリンパ節転移を疑い, 腹部正中切開で経腹の根治的右腎摘除術, 右腎門部リンパ節郭清術を施行した。

腫瘍は肉眼的には腎門部に 6 cm 大の薄い壁を有する単房性嚢胞で, 一部充実性に壁が肥厚する部分を認めた (Fig. 5)。また嚢胞外に 3 cm 大の灰白色充実性腫瘍を認めた (Fig. 6)。



a



b

Fig. 1. a, b) CT showed a solid tumor with contrast effect in the cystic lesion (a: early phase, b: late phase).

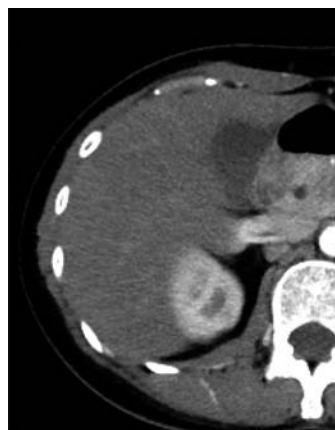
病理組織学的所見では、嚢胞の充実性腫瘍の部分を図に示したが、HE 染色で腫瘍細胞が充実成分を作っている部分と一部が環状～索状、リボン状配列を呈している像が混在して認められた (Fig. 7)。

免疫染色では synaptophysin (+), chromogranin A (−), CD56 (+, focal), SSTR-2 (+), MIB-1 (2%未満) であり synaptophysin が腫瘍細胞全体の90%以上で陽性となり、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor) と診断された (Fig. 8)。他の下大静脈背側の軟部陰影と腸腰筋に接している充実性腫瘍も同様の所見であった。

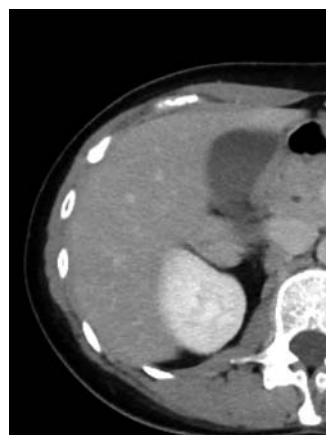
術後、上部および下部消化管内視鏡を施行したが、明らかな異常所見は指摘されず、胸部 CT でも呼吸器に異常所見は認められなかった。肉眼的に嚢胞部分と腎実質が一部連続して見えたことから腎原発神経内分泌腫瘍と考えられた。現在外来にて経過観察しており約10カ月経過しているが再発は認めていない。

考 察

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, 以下 NET) は現在でも様々な概念が提唱され、2000年に WHO



a



b

Fig. 2. a, b) CT showed a soft tissue shadow in the dorsal inferior vena cava at the upper pole of the kidney (a: early phase, b: late phase).

は全身の臓器に発生する各種内分泌腫瘍とカルチノイド腫瘍といわれてきたものを合わせて NET という名称でまとめて取り扱うことを提唱した。

また従来用いられてきたカルチノイド腫瘍という言葉は、セロトニン産生によるカルチノイド症候群を除き原則廃止となった^{1,2)}。

神経内分泌腫瘍の発生部位としては消化器が75%、呼吸器が24%と大半を占めており、その他1%未満が泌尿生殖器系臓器に発生するとされている。その内訳は男性では精巣が55%、腎臓が19%、前立腺が15%で、膀胱は9%、その他は2%と言われている。女性では卵巣が92%、腎臓が5%、その他は3%と報告されている³⁾。

NET の発生要因としては、生体に広く分布する神経内分泌細胞に由来することが形態学的に明らかにされてきた¹⁾。しかし腎に神経内分泌細胞が存在しないことから発生原因は不明とされているが、馬蹄腎では正常腎と比し62倍の発生リスクがあるといわれており、腎奇形腫によく合併することから先天異常に伴い発生することが示唆されている⁴⁾。

われわれが調べた限り、本邦では2015年までに自験



Fig. 3. a, b) CT showed a solid tumor (arrow) adjacent to the iliopsoas muscle and the kidney (a: early phase, b: late phase).

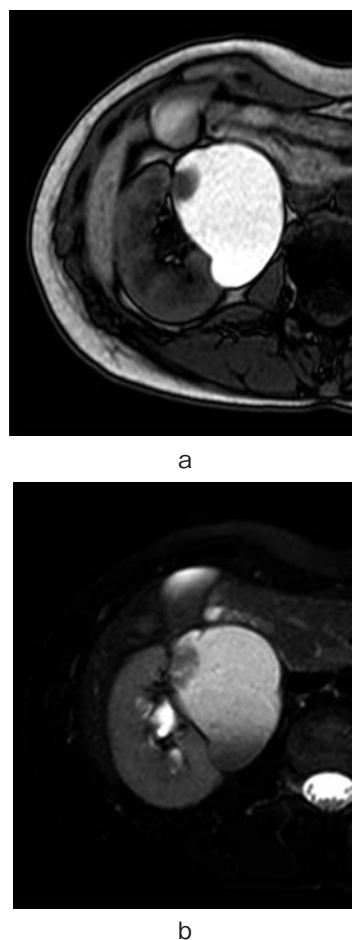


Fig. 4. a, b) MRI showed a solid tumor in the cystic lesion (a: T1-weighted image, b: T2-weighted image).

例を含めて53例の腎原発性 NET の報告があり, 性別では男子21例, 女子32例と女性に多く, 年齢は記載のある48例では22~76歳までで平均は50.8歳と腎癌と比してやや若い年代に多いとされている^{5,6)}. 症状としては無症状で偶発腫瘍として指摘された症例が25例(47.2%)と最も多く, 腹痛や血尿, 腹部腫瘍触知, 発熱, 体重減少, カルチノイド症候群(動悸, 顔面紅潮, 下痢など)などが挙げられている^{3,5,7)} (Table 1).

しかしこれらの症状は非特異的なものであり, 本邦報告例では術前に NET が疑われた症例はなく, 腎腫瘍の術前診断のもと腎摘除術が施行され, 術後の病理学的検査にて診断されている. 本症例でも術前には, 神経内分泌腫瘍とは診断できず, 造影効果を認めたため腎由来の悪性腫瘍を疑ったが, 腸腰筋と腎に接して存在する約 25 mm の充実性腫瘍と下大静脈の背側に認めた約 10 mm の軟部陰影が転移巣なのか, 術前に診断をつけることができなかった. 手術所見としては嚢胞壁を損傷することなく, 右腎を周囲脂肪組織と一塊に摘出することで充実性腫瘍も完全摘出が可能であった. その後下大静脈背側の軟部陰影を含めた下大

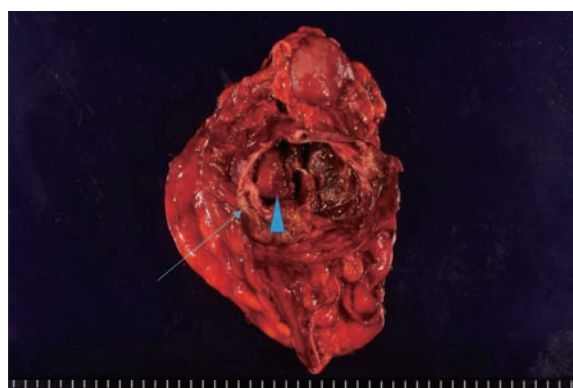


Fig. 5. Macroscopic findings of the surgical specimen. A solid tumor (arrowhead) was seen in the cystic lesion. Arrow: cystic wall.

静脈リンパ節廓清を施行し, 腫瘍をすべて摘出できた. 病理学的所見はすべて神経内分泌腫瘍で, 嚢胞内部の腫瘍が原発, 下大静脈背側のものは転移巣と考えているが, 腸腰筋と腎に接して存在する約 25 mm の充実性腫瘍との関係は結論を出せていない.

画像検査では CT にて造影効果に乏しく内部に石灰化を伴うもの, 内部が不均一であることなどが報告さ

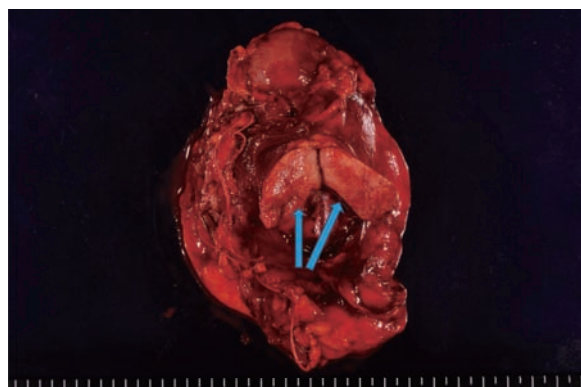


Fig. 6. Macroscopic findings of the surgical specimen. A solid tumor (arrow) was seen adjacent to the iliopsoas muscle and the kidney.

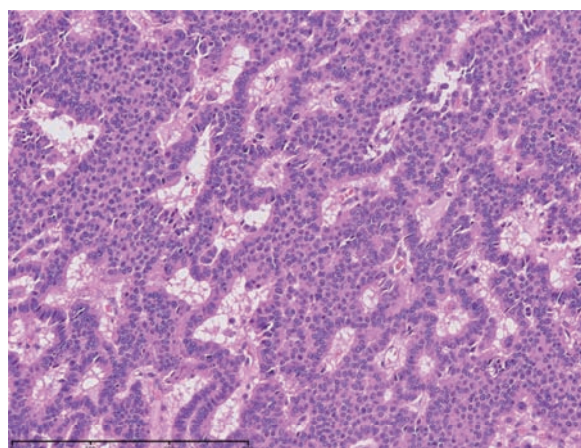


Fig. 7. Microscopic findings showed neuroendocrine tumor (HE stain).

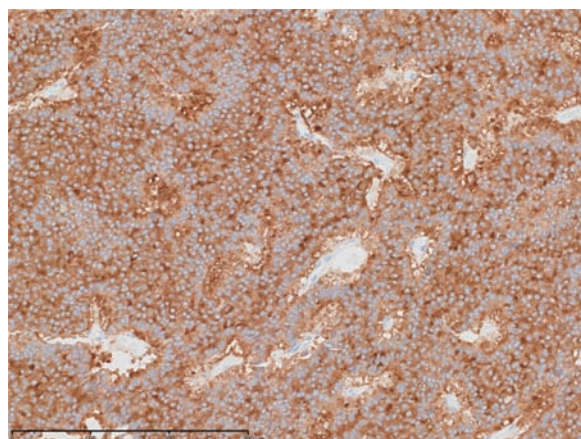


Fig. 8. Microscopic findings showed neuroendocrine tumor (immunostaining).

れているが、これらの所見は腎癌でも認められ特異的な所見とは言い難い^{3,8)}。また、その他の画像検査としては NET の特性を利用したソマトスタチン受容体シンチグラフィ（オクトレオチドシンチ）が最近注目され、神経内分泌腫瘍の部位および病期診断に有用と

Table 1. 背景因子

性別：男性	21例	女性	32例
年齢：22-76歳	(平均 50.8歳)		
症状の有無：偶然発見	25例		
腹痛・腰痛	11例		
血尿（尿潜血・顕微鏡的血尿含む）	6例		
消化器症状	4例		
腹部腫瘍	4例		
その他	3例		

報告されている⁸⁻¹⁰⁾。オクトレオチドはソマトスタチンの受容体が存在する腫瘍細胞に結合し、原発および転移性の神経内分泌腫瘍では85%以上にソマトスタチン受容体が存在するとされており、腎原発神経内分泌腫瘍と診断がついた際の多臓器の評価や転移巣の検出に有用であるとされている^{1,2,8-10)}。欧米ではすでに広く承認されているが、日本では2015年9月に保険承認されたばかりであり、今後さらに広く認知、普及されることが期待される。

腫瘍マーカーとしてはセロトニン代謝産物である5-ヒドロキシインドール酪酸（5HIAA）が治療後の再発を予測するマーカーや治療効果の判定に有用であるとの報告があるが、診断における有用性においては報告がない⁷⁻⁹⁾。

病理組織学的特徴は小型、均一性の多角形細胞が充実胞巣状、網目状、索状配列をとり、小腺管やロゼット構造を示すことが多いとされる^{8,11-13)}。神経内分泌腫瘍の中で最も多い脾、消化管において2010年にWHOの組織分類が新たに提唱され、従来の病理組織学的分化度や腫瘍径、血管浸潤や転移の有無などの生物学的悪性度に基づく分類から、核分裂像やKi-67陽性率といった腫瘍の増殖動態に基づく分類へ変更となった。

この新分類では腫瘍群はNET（neuroendocrine tumor）とNEC（neuroendocrine carcinoma）に大別され、NETはさらにgrade 1とgrade 2に分類される²⁾（Table 2）。

今回の症例では核分裂像は1個/10 HPFでKi-67指数は2%以下であり、NETのG1に相当すると考えられた。

免疫染色では、G1やG2のNETでは感度は高いが、副腎皮質の網状層細胞などに発現が認められるように特異度は高くないsynaptophysinもしくは特異度は

Table 2. NETの病理組織分類（WHO 2010：脾・消化管）

	核分裂像	Ki-67 指数
NET G1	<2/10 HPF	≤2%
NET G2	2-20/10 HPF	3-20%
NET G3	>20 HPF	>20%

高いが感度は必ずしも高くない chromogranin のどちらかが免疫染色で陽性となり, 腫瘍細胞全体の70%を超えるものが神経内分泌腫瘍と規定されている^{1,2)} NEC (G3) の場合は, 必ずしもこれらの神経内分泌マーカーが全例で陽性になるとは限らないことからNSEなどの陽性所見と形態学的特徴を総合的に考慮して診断を進める必要があるとされている。従来, 神経内分泌腫瘍への分化を規範するのに用いられていたグリメリウス染色などは診断に際しては参考程度に留めるものと規定されている^{1,2,14)}。

予後不良因子としては, ①腫瘍径が4 cm よりも大きい, ②40歳以上, ③腎外進展が認められる, ④核分裂像が10視野で2つよりも多い, ⑤腫瘍が充実性, ⑥転移を有する, ことなどがあげられている^{3,15)}。

本症例では上記の3項目を満たしており, 再発の可能性も高く嚴重な経過観察が必要と思われた。治療は有転移症例も含めて全例で外科的治療が施行されている。治療後, 肝臓や骨, 対側の腎に再発した例が報告されている。再発を認めた場合の有効な治療についての報告はなく, 肝転移の場合は外科的治療や肝動脈塞栓療法が症状を緩和する可能性があるが標準的化学療法に関してはまだ確立していないのが現状である^{3-5,8)}。

消化管のNETではインターフェロン α , γ やオクトレオチドの有効性が報告されている^{11,15)}。

脾, 消化管のNETに関して, 臨床予後と術後の治療に関してはWHO 2010の分類を用いることによりかなり正確に臨床予後を知ることができる。さらに術後治療に関しても, 術後化学療法を行うべきか, オクトレオチド療法を行うべきかなど本分類の腫瘍の増殖動態に基づいて規定されており, 本文類の臨床的意義は大きいと考えられる^{1,5,7,16)}。

腎, 泌尿器の神経内分泌腫瘍は症例数が少なく, 脾・消化管のような分類は現在のところ存在しないが, 今回の症例の診断に際して参考とした。今後, 腎, 泌尿器の分野においても予後や治療と相関する新たな分類の導入が期待される。

結 語

今回, 腎原発と考えられた神経内分泌腫瘍の1例を経験した。

核分裂像やMib1/Ki-67の値からは細胞増殖能は高くなく, 遠隔転移も認めていないことから比較的予後はよいと考えられるが術後, 肝などに遠隔転移することがあるため定期的な経過観察が必要と考えられた。

文 献

- 1) 山口俊晴: 変わりつつあるNETの診断と治療のコンセンサス. コンセンサス癌治療 **11**: 118, 2012
- 2) 高野幸路: NETの診断と治療 (7) NETの薬物療法. コンセンサス癌治療 **11**: 155-158, 2012
- 3) Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, et al.: Primary carcinoid tumors of the kidney. J Urol **176**: 2359-2366, 2006
- 4) 梶田洋一郎, 恵 謙, 岡部達士郎, ほか: 膀胱タンポナーデを呈した腎カルチノイドの1例. 泌尿紀要 **51**: 459-462, 2005
- 5) 三條博之, 伊藤悠亮, 逢坂公人, ほか: 腎カルチノイド腫瘍の1例. 泌尿紀要 **58**: 93-96, 2012
- 6) 渡邊雄一, 大原信哉: 消化器症状で発見された腎カルチノイドの1例. 泌尿器外科 **28**: 1125-1129, 2015
- 7) 稲垣裕介, 藤田和利, 中井康友, ほか: 腎神経内分泌腫瘍の1例. 泌尿紀要 **59**: 723-727, 2013
- 8) 児島康行, 市丸直嗣, 高比優子, ほか: 原発性腎カルチノイド腫瘍の1例. 泌尿紀要 **57**: 619-622, 2011
- 9) Kulke MH and Mayer RJ: Carcinoid tumors. N Engl J Med **340**: 858-868, 1999
- 10) Mufarrij P, Varkarakis IM, Studeman KD, et al.: Primary renal carcinoid tumor with liver metastasis detected with somatostatin receptor imaging. Urology **65**: 1002, 2005
- 11) Raslan WF, Ro JY, Ordonez NG, et al.: Primary carcinoid of the kidney: immunohistochemical and ultrastructural studies of five patients. Cancer **72**: 2660-2666, 1993
- 12) 松山睦司, 佐竹立成: 泌尿器に発生する神経内分泌腫瘍. 病理と臨 **17**: 1274-1278, 1999
- 13) MacLennan GT, Resnick MI and Bostwick DG: Kidney. In: Pathology for urologists. Edited by MacLennan GT, Resnick MI and Bostwick DG. pp 1-32, SOUNDERS, Philadelphia, 2003
- 14) 笹野公伸, Samaneh Yazdani, 笠島敦子: NETの分類と病理診断 (WHO分類). コンセンサス癌治療 **11**: 120-124, 2012
- 15) Di Bartolomeo M, Bajetta E, Zilembo N, et al.: Treatment of carcinoid syndrome with recombinant interferon alpha-2a. Acta Oncol **32**: 235-238, 1993
- 16) Bosman FT, Carneiro F, Hrudan RH, et al.: WHO classification of tumors of the digestive system, 4th Ed. pp 13-14, IARC, Lyon, 2010

(Received on February 5, 2016)

(Accepted on April 19, 2016)